

İNSAN PAPİLLOMA VİRÜSÜ (HPV) ENFEKSİYONLARI VE HPV AŞILAMASINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Cemal KOÇAK*, Melis ÇELEBI ERKİLİÇ**

Öz: HPV enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan en yaygın enfeksiyondur. Kadınlarda, önemli ölüm nedeni olan serviks kanserinin temel nedenidir. Bu derlemede; HPV ilişkili hastalıkların tarama, tanı, tedavileri ile korunma ve aşı uygulamaları hakkında güncel bilgilere değinilmiştir. Aşının etkililiği, yaygınlığı, kullanımı önündeki engellerin ortaya konması amaçlanmıştır. HPV, cinsel yol dışında, doğumda doğrudan temas, membran rüptürü, ortak kullanılan tuvalet, havuz, transvajinal USG probları, kolposkopiye bulaşabilmektedir. İlk ilişki yaşının küçük olması, çok partner, üçten çok gebelik, 20 yaştan önce gebelik, servikal travma, düşük, küretaj risk faktörleridir. Dünyada, erkeklerde HPV prevalansı %42-49, yüksek riskli HPV prevalansı %24-36; kadınlarda prevalans %25-37, yüksek riskli prevalans %20'dir. Türkiye'de HPV tip-16, 18 prevalansı %4,2-6,7'dir. HPV enfeksiyonu anüs, vulva, vajina, penis, orofarenkste gelişebilir. Altı aydan uzun sürmesiyle kadınlarda %5-10 kalıcı olabilir, premalign lezyonlar oluşabilir. Lezyonların çoğu geriler, bazıları kansere dönüşebilir. Etkili primer (tek eşlilik, geç ilk ilişki, kondom, aşı) ve sekonder (tarama) yaklaşımlar, HPV'yle ilişkili hastalıkların büyük bölümünü önler. İlk HPV aşısı 2006'da uygulanmış olup 10 yıl öncesinde aşılananların tam korundukları gösterilmiştir. DSÖ 2009'dan beri, HPV aşılarını maliyet-etkin bulmakta, ulusal programlara eklenmesini önermektedir. Mart 2022 itibarıyla DSÖ üye devletlerinin %60'ı HPV aşısını ulusal programa eklemiştir. Küresel kapsamı, 2020'de kadınlarda 2 doz için %12'dir. Ülkemizde HPV aşıları aşı programında değildir, SGK tarafından karşılanmamaktadır, aşılama %0,9-3,9 olup uluslararası oranlardan (%40,5-92,4) oldukça düşüktür. Ödemesinin olmaması, maliyeti, 3 doz uygulanması, çocuk/ergenlere yapılması, anne-babalardan aşıyı benimsememesi uygulamayı yaygınlaştırmamaktadır. HPV, bir halk sağlığı sorunudur. Oldukça etkili aşı, tarama, tedaviyle serviks kanseri ortadan kaldırılabılır. DSÖ'nün stratejisine uygun olarak aşılama artırılmalıdır. Aşının kapsamını ve teminini artırmak, hedefe ulaşmayı hızlandıracaktır.

Anahtar sözcükler: HPV, serviks kanseri, HPV aşıları, Pap Smear testi, HPV DNA testi

Human Papillomavirus (HPV) Infections and Current Approaches in HPV Vaccination

Abstract: HPV infection is the most common sexually transmitted infection and main cause of cervical cancer. In this review; current information about screening, diagnosis, treatment, vaccination is mentioned. It is aimed to reveal effectiveness, prevalence, obstacles to the use of vaccine. HPV can be transmitted sexually, through direct contact at birth, membrane rupture, shared toilets/pools, USG probes, colposcope. Low age at first intercourse, multiple partners, more than three pregnancies, pregnancy before age of 20, cervical trauma, miscarriage, abortion are risk factors. In the world, the prevalence of HPV in men is 42-49%, the high-risk prevalence 24-36%; the prevalence in women is 25-37%, the high-risk prevalence is 20%. The prevalence of HPV type-16, 18 in Turkey is 4.2-6.7%. HPV infection can develop in anus, vulva, vagina, penis, oropharynx. If it lasts longer than six months, 5-10% of women may experience premalignant lesions. Most lesions regress, some may turn into cancer. Effective primary (monogamy, late first intercourse, condom, vaccine) and secondary (screening) approaches prevent most diseases. The first HPV vaccine was administered in 2006, it has been shown that those vaccinated 10 years ago are fully protected. Since 2009, WHO has found HPV vaccines cost-effective, and recommends their inclusion in national programs. As of March 2022, 60% of WHO member states have added HPV vaccination to program. Global coverage was 12% for 2 doses in women in 2020. In our country, HPV vaccines are not included in program and are not covered by SSI. Vaccination is 0.9-3.9%, which is much lower than international rates (40.5-92.4%). The lack of payment, its cost, the need to administer 3 doses, the fact that it is given to children/adolescents, and inability of parents to adopt the vaccine don't make the practice widespread. HPV is a public health problem. Cervical cancer can be eliminated with highly effective vaccination, screening, treatment. Vaccination should be increased in accordance with WHO's strategy. Increasing coverage and supply of vaccine will accelerate reaching the goal.

Key words: HPV, cervical cancer, HPV vaccines, Pap Smear test, HPV DNA test

1.Giriş

HPV enfeksiyonu, dünyada cinsel yolla bulaşan, en yaygın viral enfeksiyondur. Ayrıca, kadınlarda kanserden ölümlerin önde gelen nedeni olan serviks kanserinin temel nedenidir. Cinsel açıdan aktif bireylerin %60'ında yaşam boyu en az bir yüksek riskli HPV enfeksiyonunun meydana geldiğini bildirilmektedir (Schiffman ve ark., 2007).

HPV virüslerinin yaklaşık %90'ı maruziyet sonrası 1-2 yıl içinde bağışıklık sistemi tarafından elimine edilir, geriye kalanlar ise maligniteye yol açabilecek lezyonlar oluşturmaktadır (Woodman ve ark., 2007). Bu nedenle enfeksiyonun ve lezyonların erken tanısı, kanser gelişiminin önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Kalıcı HPV enfeksiyonu, dünyadaki tüm kanserlerin %5'inden fazlasıyla ilişkilidir

*Öğr. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D. (ORCID ID: 0000-0003-4799-5669)

**Dr., Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Rub Sağlığı ve Hast. (ORCID ID: 0000-0002-6382-2058)

Geliş Tarihi / Received : 23.04.2024

Kabul Tarihi / Accepted : 10.08.2024

(de Martel ve ark., 2012). Küresel olarak enfeksiyonla ilişkili tüm malignitelerin yarısından fazlası HPV'den kaynaklanmaktadır (Plummer ve ark., 2016). Araştırmalar, yüksek riskli HPV serotipi testi pozitif kadınların çoğunluğunun 3-5 yıl sonra serviks kanserine yakalandığını göstermektedir (de Sanjose ve ark., 2010).

Bilimsel çalışmalar, HPV'ye karşı aşılamanın serviks kanseri sıklığını azalttığını göstermektedir. Ancak HPV aşısının kapsamı tüm ülkelerde, özellikle de hastalık yükünün yüksek olduğu düşük-orta gelirli ülkelerde yetersizdir. Kapsamı artırmaya yönelik arz yönlü stratejiler arasında; düşük maliyetli aşıların bulunabilirliğinin artırılması, okulda aşılama, tek doz aşı programı ve soğuk zincire ihtiyaç duymayan aşıların geliştirilmesi yer almaktadır. Talep artırma stratejileri arasında ise kullanım önerilerinin geliştirilmesi, yanlış bilgilerin düzeltilmesi ve kamuoyu bilinçlendirme kampanyaları vardır. Serviks kanserinin ortadan kaldırılması, HPV aşısı

kullanımının artmasıyla ve serviks kanseri taramasını artırmaya yönelik çabalarla başarılabilir (Rahangdale ve ark., 2022).

Bu derlemede HPV ilişkili enfeksiyonlarının görülme sıklığı, karsinogenezisi, hastalıklar hakkında veri toplamanın yanı sıra hastalıkların tarama, tanı ve tedavileri hakkında kısa bir genel bakış sunulmuştur. Derleme, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve HPV merkezleri gibi geçerli veri tabanları ve web sitelerinin en yeni verileri kullanılarak hazırlanmıştır. Veri tabanlarında HPV ve ilişkili hastalıklarla ilgili çok sayıda dağınık bilgi bulunduğundan, uzmanların HPV hakkında daha kapsamlı bir görüşe sahip olabilmesi için yararlı veriler bu derlemede toplanmaya çalışılmıştır. Özellikle korunmaya ve farklı HPV aşı uygulamaları konusunda güncel bilgilere yer verilmiştir. Aşının etkililiği, dünya çapında yaygınlığı ve kullanımı önündeki engellerin ortaya konması amaçlanmıştır.



Şekil 1. Dünyada 2022 Yılı Serviks Kanseri Beş Yıllık Prevalans Hızları (Yüzbinde) (WHO, 2024)

2. Human Papilloma Virüsü

HPV, Papillomaviridae ailesinden olup mukozalarda bazal epitelyal hücreleri enfekte eden bir DNA virüsüdür. Enfeksiyon oluşumu ile semptom arasında aylar sürebilen bir replikasyon döngüsüne sahiptir (Agabekova, 2021). HPV, 200'den fazla farklı genotipe sahiptir ve bunların 150 kadarı insanlardan izole edilmiştir. HPV tipleri kanser yapma potansiyellerine göre; düşük riskli (tip 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 ve CP6108), olası yüksek riskli (tip 26, 53 ve 66) ve yüksek riskli (tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73 ve 82) olarak üç grupta toplanır (Böyük ve ark.,2023).

3. HPV Enfeksiyonunun Bulaşma Yolları

Birçok bulaşma yolu olup en yaygın olanı cinsel yoldur (Bhatia ve ark., 2013). Özellikle adolesan dönemde cinsel deneyimle alınan enfeksiyonların malignleşme potansiyeli vardır. Henüz gelişmemiş serviks dokusu, HPV'ye karşı yeterince immün yanıt oluşturamaz. HPV'nin bulaşmasını, ilişkide kondom

kullanmak, erkek sünneti de etkiler. Cinsel yönden aktif olanların kondom kullanımı ve cinselliğin tek partnerle sürdürülmesi, bulaşma riskini azaltır (Böyük ve ark.,2023). Campbell ve ark. 3323 heteroseksüel erkekle yaptıkları çalışmada, kondom kullanmanın HPV enfeksiyonundan koruduğunu ispatlamıştır (Campbell ve ark., 2013).

HPV, doğumda doğrudan temas ya da membran rüptürü nedeniyle yenidoğanı enfekte edebilir. Gebelik öncesi genital siğili olan kadınlarda, gebelikle birlikte HPV enfeksiyonun kalıcı olabildiği gösterilmiştir (Pillai ve ark., 2017). Bu bilgiyi destekleyen bir çalışmada, gebelerin %45'i, yenidoğanların ise %40'ı HPV pozitif bulunmuştur (Trottier ve ark., 2016).

HPV, oda sıcaklığında 7 gün canlı kalabilmektedir. Ortak kullanılan tuvalet, banyo, havuz, havlu, transvajinal USG problemleri ve kolposkop cihazlarıyla başkasına bulaşabilmektedir (Çevik ve ark., 2021).



Şekil 2. Dünyada 2022 Yılı Serviks Kanseri İnsidans Hızları (Yüzbinde) (WHO, 2024)

Genital siğil sahibi kişilerin tırnakları ve iç çamaşırından HPV DNA pozitif sonuçlar tespit edilmiştir (Petca ve ark., 2020). HPV'nin hastane kaynaklı bulaşması da söz konusudur. Ekipmanların etkili kimyasal maddelerle sterilize ve dezenfekte edilmesi gerekmektedir (Çevik ve ark., 2021).

4. HPV Enfeksiyonu Açısından Riskli Gruplar

İlk cinsel ilişki yaşının küçük olması ve partner sayısının fazla olması en önemli risk faktörleridir. Cinsel partneri 4'ten çok olan kadınlarda servikal kanser riskinin, tek partnerlilere göre 3,6 kat fazla olduğu gösterilmiştir (Çevik ve ark., 2021). Ayrıca gebelik sayısı üçten çok ve ilk gebelik yaşı 20'den düşük olanlarda risk artmaktadır. Doğumsal ve servikal travma, düşük ve küretaj da riski artırmaktadır. Gebelik sırasında gözlemlenen hormon değişikliklerinin kadını HPV'ye karşı duyarlı yaptığı iddia edilmektedir (Kartal Demir, 2019). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı IARC raporuna göre, 7'den çok doğum yapanların servikal kanser riski 3-6 kat fazladır (Çevik ve ark., 2021). Kadın hastalıkları

ve doğum polikliniğinde, 3 ve üzeri doğum yapan 16-28 yaş kadınların hepsinde HPV saptanmıştır (Yöntem ve ark., 2019).

ABD'de, siyahi kadınlar arasında servikal kanserin beyazlara göre daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Sigara tüketenlerde, DNA hasarı ve serviksin mukus yapısının tahribatına bağlı olarak ve de bağışıklık sisteminin baskılanması sonucu risk artmaktadır (Çevik ve ark., 2021). Genital herpes ve HIV pozitifliği gibi bağışıklığı olumsuz etkileyen durumlarda, lezyonlaşmanın ve serviks kanseri riskinin arttığı söylenmektedir (Kartal Demir, 2019). Uzun süreli KOK (kombine oral kontraseptif) kullanımı da HPV'yle ilişkilendirilmiştir. KOK'larda yer alan östrojenin HPV-16 ve 18 ile ilişkisi gösterilmiştir (Çevik ve ark., 2021). Bir çalışmada, 5-10 yıl KOK kullanımının 5 yıldan az kullanıma göre riski 4 kat arttırdığı gösterilmiştir (Poumohsen ve ark., 2018). Kırsalda yaşayan kadınların, hizmetlere erişememesi, düşük eğitim düzeyi ve yetersiz koşulları nedeniyle, HPV enfeksiyonu riski daha yüksektir.



Şekil 3. Dünyada 2022 Yılı Serviks Kanseri Mortalite Hızları (Yüzbinde) (WHO, 2024)

Yetersiz ekonomik koşulların yol açtığı kötü hijyen nedeniyle HPV'yle karşılaşma riski artmaktadır.

5. HPV Prevalansı

HPV prevalansı bölge ve cinsiyete göre değişmekte olup (Bruni ve ark., 2021), küresel olarak, en sık görülen cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Cinsel aktif kadın ve erkeklerin pek çoğu HPV'yle karşı karşıya gelmektedir. Prevalans en yüksek Sahraaltı Afrika (%24,0), Doğu Avrupa (%21,4) ve Latin Amerika'dadır (%16,1) (Böyük ve ark., 2023). Bir çalışmada siyahilerde %33,7, Asyalılarda %11,9 bulunmuştur (Mcquillan ve ark., 2017). Erkeklerin daha yüksek HPV prevalansına sahip olmasına rağmen hastalıktan etkilenimi nispeten azdır (Rodríguez-álvarez ve ark., 2018). Araştırma sonuçlarına göre, erkekler için HPV prevalansı %42-49, yüksek riskli HPV prevalansı %24-36'dır. Kadınlar için ise prevalans %25-37, yüksek riskli prevalans %20'dir (Mcquillan ve ark., 2017; Rodríguez-álvarez ve ark., 2018).

Şekil 1, 2 ve 3'te dünyada 2022 yılına ait serviks kanseri prevalans, insidans ve mortalite hızları yer almaktadır (WHO, 2024).

Nüfusa ve coğrafyaya göre prevalans farklılık arz etmektedir. Bir derlemede, Avrupa ve ABD'de prevalansın %12,9-86,0 sınırlarında farklılaştığı ve toplamda %49,1 olduğu gösterilmiştir (Skoulakis ve ark., 2019). ABD'de her yıl HPV'yle enfekte olan 13 milyon kadar kişinin yeni vaka olduğu söylenmektedir. Ayrıca yıllık yaklaşık 36 bin kişi HPV ilişkili kanser tanısı almaktadır (CDC, 2024). IARC'nin bir projesi olan GLOBOCAN 2020 verilerine göre, dünyada serviks kanseri insidansı 13,3/100.000 ile kadınların dördüncü yaygın kanseridir, jinekolojik kanserler içinde ise ilk sıradadır. Aynı raporda, 2020'de 604.127 kadına serviks kanseri tanısı konduğu ve 341.831 kadının bu hastalıktan öldüğü ifade edilmektedir (Sung ve ark., 2021).

Katalan Onkoloji Enstitüsü ve IARC'nin 2019 raporu göre Türkiye'de HPV tip-16 ve 18 prevalansı %4,2-67,6 arasında değişmektedir (Bruni ve ark., 2021). Serviks kanserlerinin %99'u HPV ile ilişkilidir (Akalin, 2022). Türkiye açısından HPV bildiri mi zorunlu bir hastalık görülmediğinden hastalığa dair Bakanlık verisi yoktur. Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020'ye göre serviks kanseri insidansı 4,3/100.000 olup kadınlarda dokuzuncu en yaygın kanserdir, jinekolojik kanserler içinde ise endomet-

rium ve over kanserlerinin ardından üçüncüdür (Bora Başara ve ark., 2021). HPV, servikal kanserlere ek olarak, anal kanserlerin %91, vulva kanserlerinin %69, vajina kanserlerinin %75, penis kanserlerinin %63, orofarenks kanserlerinin %70 nedenidir (Akalin, 2022). Türkiye'de servikal kanserlerden yıllık 1.280 kadar ölüm olmaktadır ve serviks kanseri, kadın kanser ölümlerinde 10. nedendir. Türkiye'de 15-44 yaş arası kadınlarda serviks kanseri kanserden ölümlerde 8. nedendir. Türkiye'de servikal kanser insidansı 4/100.000 olup, yıllık yeni vaka sayısı 1.800'dür. Yaşam boyu risk %0,55 iken mortalite hızı 2/100.000'dir ve %55 hasta geç evrelerde tanı almaktadır. Türkiye'de serviks kanserinin 5 yıllık sağ kalım oranı %62'dir (Selçuk, 2019; Özler ve ark., 2021).

6. HPV Enfeksiyonu ve İlişkili Hastalıklar

HPV enfeksiyonu değişik sıklıklarda anüs (%88), vulva (yaşa bağlı %15-48), vajina (%78), penis (%51) ve orofarenkste (%13) gelişebilir. HPV enfeksiyonu %90 tip-6 ve 11 olmak üzere düşük riskli türlerle, kadın ve erkekte Condylomata Acuminata'ya nedenidir. Enfeksiyon ile siğil oluşumu arasındaki zaman erkekler için yaklaşık 11-12 ay, genç kadınlar için ise 5-6 aydır. Anogenital siğillerde tedavi zordur. HPV-6 ve 11, solunum yollarında siğiller oluşturarak solunum papillomatozisi denilen bir hastalığa da yol açabilir. Enfeksiyonun 6 aydan uzun sürmesiyle kadınlarda %5-10 kalıcı enfeksiyon gelişir. Bunlar zamanla, servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) denilen premalign lezyonlar haline gelebilir. Çoğu CIN lezyonu kendiliğinden geriler, fakat birkaç yılda kansere de dönüşebilir. (Özler ve ark., 2021).

7. HPV Enfeksiyonu Tedavisi

HPV enfeksiyonunda tedavi kararı için, lezyon hacmi, lokalizasyonu ve hasta özellikleri değerlendirilir. Genital siğil için ilk olarak topikal tedavi önerilir. "Podophyllotoxin" krem, bu siğillerin tedavisinde kullanılır. Araştırmalarda, krem etkinliği %45-77 bulunmuştur. Diğer topikal seçenek "Imiquimod" kremin ise etkinliği, %16-50'dir. Genital siğillerin tedavisinde diğer seçenekler; TCA (trikloroasetik asit), kriyoterapi, CO₂ lazer ve elektrocerrahidir. TCA, cilt ve mukozayı yakan bir asittir. Başarı oranı, %70-80, nüks oranı %36'dır. Kriyoterapi, dokuyu soğutma ile yapılır. Bu üç uygulamanın başarı oranı %79-88'dir. CO₂ lazerin ise başarı oranı düşük (%23-52), nüks oranı (%77) yüksek bulunmuştur. Elektrocerrahi, kalıcı ize neden olabildiğinden büyük siğillerde çok tercih edilmemektedir. Başarı %94'tür.

Tablo 1. HPV Enfeksiyonlarından Korunma Yaklaşımları

Birincil korunma	İkincil korunma	Üçüncül korunma
<p>Küçük yaştan itibaren kadın veya erkekler için;</p> <ul style="list-style-type: none"> • HPV aşısı • Tütün kullanımıyla ilgili bilgilendirme ve uyarılar • Yaş ve kültüre uyarlanmış cinsellik eğitimi • Cinsel aktif kişiler için kondom tanıtımı ve sağlanması • Gönüllü erkek sünneti 	<p>Kadınlar için 30 yaşından (HIV ile yaşayanlar için 25 yaşından) itibaren;</p> <ul style="list-style-type: none"> • HPV DNA testiyle tarama ve pozitif çıkan olguların Pap Smear testiyle değerlendirilmesi • HPV moleküler pozitif test sonrası mümkün olan en kısa sürede tedavi ve takip 	<p>Gerektiğinde tüm kadınlar için, her yaşta serviks kanserinin tedavisi;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ameliyat • Radyoterapi • Kemoterapi • Palyatif bakım <p>Kadın ve erkekler için;</p> <ul style="list-style-type: none"> • HPV ilişkili hastalıkların tedavisi, tıbbi ve sosyal rehabilitasyon

Cerrahi olarak genital siğillerin çıkarılması da söz konusudur fakat çok fazla tercih edilmemektedir (**Ockenfels, 2016**). Servikal kanserin önlenmesi, toplumun eğitimi, sosyal seferberlik, aşılama, tarama, tedavi ve bakımı içeren çok disiplinli bir yaklaşımı gerektirir (**WHO, 2023**).

8. HPV Enfeksiyonundan Korunma

Ülkemizde ilk cinsellik yaşının giderek azalması, çok partnere sahip olma ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyon riskinin ergenlerde artması HPV'yle ilişkili hastalıklardan korunmanın önemini göstermektedir (**Şahin ve ark., 2021**). HPV'yle ilişkili hastalıkların ekonomik ve sosyal yükünü azaltmada primer korunma çok önemlidir. Primer korunma risk faktörlerini ortadan kaldırılmayı (tek eşli cinsellik, ilk ilişki yaşının ötelenmesi, kondom kullanımı vb.) ve HPV aşılmasını kapsamaktadır (**Gültekin ve ark., 2019**). ABD, Brezilya ve Meksika'da 3323 erkekle yapılan çalışmada, düzenli prezervatif kullanmanın HPV'den koruduğu, yüksek riskli çok eşli erkeklerde bile fayda sağladığı tespit edilmiştir (**Campbell ve ark., 2013**).

Etkili primer (aşı vb.) ve sekonder (tarama vb.) yaklaşımlar, HPV'yle ilişkili kanser ve hastalıklardan korunmada önemlidir. Serviks kanserlerinin çok büyük bir bölümü primer ve sekonder korunmayla önlenir. Ülkemizde 1992'den beri serviks kanseri için Pap Smear testi aracılığıyla tarama programı yürütülmektedir. Serviks Kanseri Ulusal Tarama Standartları 29 Mayıs 2007'de yayınlanmıştır. Serviks kanserinde taramanın öncelikle HPV testiyle yapılmasıyla ilişkili değişiklik 2012'de yürürlüğe girmiştir. "Toplum Tabanlı Serviks Kanseri Tarama

Programı" 1 Ağustos 2014'ten beri uygulanmaktadır (**Gültekin ve ark., 2019**). Bu taramalar Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından KETEM'ler (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri), Aile Sağlığı Merkezleri, Toplum Sağlığı Merkezleri ve Sağlıklı Hayat Merkezleri'nde yapılmaktadır. Yenilenmiş kanser tarama programında 30-65 yaş her kadının 5 yılda bir HPV DNA testiyle taranması ve pozitif çıkan olguların Pap Smear testiyle tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Taramaya başvuranlardan Pap Smear ve HPV DNA testi için iki örnek alınmaktadır. Öncelikle HPV DNA değerlendirilir. Sonuç negatif ise alınan Pap Smear testine bakılmaksızın 5 yıl sonra tekrar test önerilir. HPV DNA testinde pozitif sonuç görülürse çift kör yaklaşımla sitoloji bakılarak HPV genotipi tiplendirilir. Sonuç raporlarında HPV tip-16 ve 18 özellikle ifade edilirken kalan 11 HPV tipi ise (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) "diğer" olarak yazılır (**T.C. Sağlık Bakanlığı, 2012; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2016**).

DSÖ, 2018'de serviks kanserini yok etmek için bir çağrı yapmıştır. Eyleme geçilmediği takdirde serviks kanserinden ölümlerin 2040'a kadar %50 artış gösterebileceği ifade edilmiştir. DSÖ'ye üye 194 ülke bir araya gelerek 2020'de "73. Dünya Sağlık Asemblisi'nde 2030'a kadar serviks kanserinin önlenmesine için stratejiler belirlemiştir. Bunlar aşıyla korunma, tarama, tedavi ve palyatif bakım olarak üç tanedir. Bunlara bağlı olarak DSÖ, 2030'a değin serviks kanserinin yok edilmesi için şu hedefleri belirlenmiştir:

- Kızların %90'ının (15 yaşa kadar) HPV aşısıyla tam olarak aşılması,

- Kadınların %70'inin 35 yaşa kadar taranması ve 45 yaşa kadar testlerinin tekrarlanması,
- Serviks kanseri tanısı olan kadınların %90'ının tedavi edilmesi

Önümüzdeki yüzyılda serviks kanserini yok etmek için her ülkenin 2030'a kadar bu 90-70-90 hedeflerine ulaşması gerekmektedir (WHO, 2021).

HPV enfeksiyonlarından korunmada birincil, ikincil ve üçüncül yaklaşımlara ait örnekler tablo 1'de verilmiştir (WHO, 2023).

9. HPV Aşısı

HPV enfeksiyonunda kesin ve tam korunma aşı ile olanaklıdır (CDC, 2020). HPV aşıları için anti-jen, L1 majör kapsid proteinidir. Saccharomyces cerevisiae mayası kullanılarak HPV'nin rekombinant DNA teknolojisiyle fermantasyon yoluyla L1 proteinleri üretilir (WHO, 2020). Bu proteinler; virüs benzeri parçacıklar (VLP'ler) şeklinde isimlendirilen non-enfeksiyöz, non-onkojenik yapılarla birleşir. Aşılar bulaşıcı değildir; canlı biyolojik ürün, viral DNA, antibiyotik veya koruyucu madde içermez (Özler ve ark., 2021).

Lisanslı 6 farklı HPV aşısı vardır: üçü bivalan (Cervarix®, Walrinvax® ve Cecolin®), ikisi kuadrivalan (Gardasil® ve Celvavax®) ve biri 9 valanlı (Gardasil-9®) aşısıdır (International HPV Reference Center, 2023). 2006'da ilk ruhsat alan, HPV-6, 11, 16 ve 18'i hedefleyen dört değerlikli bir aşı olan Gardasil® idi. 2007'de, HPV-16 ve 18'i hedef alan Cervarix® adlı iki değerli aşıya ruhsat verildi. Gardasil 9® 2014'te ruhsatlandırılmış ve HPV'nin 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58 tiplerine karşı etkilidir. Yerleşik bu üç aşı, üretici hücreler olarak ökaryotik hücreleri kullanır. Daha yakın zamanlarda, HPV-16 ve 18 VLP'leri üretmek için *Escherichia coli* kullanan Cecolin® adlı iki değerli bir aşı geliştirildi. Cecolin® 2020'de Çin'de kullanım lisansı aldı ve 2021'de DSÖ tarafından yeterlilik aldı. Son olarak, HPV-16 ve 18'i hedefleyen bir rekombinant bivalan HPV aşısı da lisanslandı. Çin'de kullanım için 2022'de izin alındı ve aynı yıl DSÖ tarafından yeterlilik verildi. HPV aşısı geliştirme pazarı aktif olmaya devam etmektedir ve 4 değerlikli bir aşı olan Cervavax® yakın zamanda Hindistan'da piyasaya sürülmüştür (Illah ve ark., 2023).

10. HPV Aşı Uygulama Önerileri

İmmünizasyon Uygulamaları Danışma Komitesi ACIP, aşılardan rutin kullanımı konusunda, CDC'ye tavsiye sağlayan bir danışma komitesidir (CDC, 2020).

ACIP tarafından Gardasil-9® aşısı 2015'te kadın ve erkeklerin HPV aşılması için önerilmiştir (Akalin, 2022). DSÖ ise Gardasil-9®'u erkeklere öncelikli olarak önermemektedir, önceliğin servikal kanser riski altındaki kadınlarda olması gerektiğini savunmaktadır. CDC'nin raporlarına göre ise genç erkeklere Gardasil® aşısı önerilmektedir (Immunization Expert Work Group, 2017; Saslow ve ark., 2012). ABD'de 2016'dan sonra sadece Gardasil-9® dağıtılmaktadır (FDA, 2018). Ekim 2016'da ACIP, aşıya 15 yaştan önce başlayanlar için artık iki doz (0, 6-12 aylık program) HPV aşısı önermiştir. İki doz arası en az 5 ay olmalıdır. Aşılama 15 yaş sonrası başlayan ve riskli bağışıklık koşullarına sahip olanlara 3 doz HPV aşısı (0, 1-2, 6 aylık program) önerilmektedir. Üç doz aşılama, 1 ve 2. doz arası en az 1 ay, 1 ve 3. doz arası en az 5 ay, 2 ve 3. doz arası ise en az 3 ay olmalıdır. Gecikmiş dozlarda yeniden takvime başlanmasına gerek yoktur. HPV ilk aşı dozundan sonra 2. doz için 6-12 aydan uzun süre geçmişse uygulama baştan başlatılmadan 2. doz uygulanarak takvim tamamlanır. Öncesinde 4 valanlı HPV veya 2 valanlı HPV aşısıyla 3 doz aşılanmış kişilerde 9 valanlı HPV aşısıyla tekrar aşılama rutin bir tavsiye değildir (ACOG, 2020).

HPV aşıları, 0,5 ml intramüsküler olarak uygulanmaktadır (Skoulakis ve ark., 2019). Aşının HPV'yle karşılaşmadan ve cinsel olarak aktif olunmadan yapılması önerilir. Öyle ki ACIP 11-12 yaşındaki (9 yaşından itibaren) tüm kadınlara 2006'dan ve erkeklere 2011'den bu yana aşılamaya önermektedir (Markowitz ve ark., 2007). Aşının 9-14 yaşta uygulanmasının ileri yaşlara göre daha yüksek antikor yanıtı ortaya çıkardığı tespit edilmiştir. Ayrıyeten ACIP önceden yeteri doz aşısı olmayan 26 yaşa kadarki kadın ve 21 yaşa kadarki erkekler (22-26 yaş da eklenebilir) için yakalama (catch-up) aşısı önerir (Meites ve ark., 2021). ACIP tarafından 2018 Ekim'de Gardasil-9 aşısının önerilen yaş aralığı kadın ve erkeklerde 9-26'dan 9-45 yaşa genişletilmiştir (FDA, 2018). HPV aşısıyla ilişkili kanıtlara bakılmasının ardından 2019'da ACIP yakalama aşısını 26 yaşa kadar herkese önermekle birlikte 27-45 yaş tüm yetişkinlere önermemektedir. Yeterince aşılanmamış yetişkinler için HPV aşılmasına yönelik klinik karar önemlidir. Öyle ki HPV aşısının, kişinin doktoruyla görüşmesine göre 27-45 yaş bazı yetişkinlere yapılabileceği belirtilmiştir (Akalin, 2022). Ancak bu aşılarda 45 yaş üzeri kişilere kullanılması için ruhsata sahip değildir.

Güncel uygulamaya bakacak olursak; CDC, 11-12 yaş çocuklara 6-12 ay arayla 2 doz HPV aşısı önermektedir. HPV aşısı 9 yaşından itibaren yapılabilir. İlk dozun 15. yaş gününden önce yapılmış olması durumunda yalnızca 2 doz yeterli olur. Beş aydan kısa arayla 2 doz HPV aşısı yapılmış olan 9-14 yaş arası çocukların üçüncü bir doza ihtiyacı olacaktır. Daha sonra seriye başlayan 15-26 yaş arası kişilerin 3 doz HPV aşısına ihtiyacı vardır. Bağışıklık sistemi zayıf olan kişiler, 9-26 yaşları arasında ise 3 doz aşı olmalıdır. Yaşları 27-45 arasında olan ve henüz aşılanmamış yetişkinler, doktorlarıyla HPV enfeksiyonlarına yakalanma riskleri ve aşılanmanın kendileri için olası yararları hakkında konuştuktan sonra aşı olmaya karar verebilirler. Bu yaş aralığında, HPV aşısı daha az fayda sağlar çünkü bu yaş aralığındaki daha fazla insan zaten HPV ile karşılaşmıştır (CDC, 2024).

11. HPV Aşısının Etkililiği

Faz 3 çalışmasına göre aşı koruyuculuk süresi 8,5 yıldır. Sekiz yıl sonunda antikör seviyeleri oldukça yüksektir. Bağışıklık yanıtının ne kadar süreceği belirsizdir. Bu sebeple ek doz zamanı ve aralığı henüz bilinmemektedir. Bir araştırmada, 5. yıl yapılan ek dozla yıllarca koruyuculuk elde edilebileceği anlaşılmıştır, fakat henüz 5. yıl tekrar dozu önerilmemektedir. Bellek çalışmalarıyla yapılan modellerde koruyuculuğun 20 yıl devam edeceği iddia edilmektedir (TJOD, 2023).

İlk HPV aşısı 2006 yılında uygulanmış olup kanıtlar, 10 yıl öncesinde aşılananların bile HPV'ye karşı hala tam bir korumaya sahip olduğunu ve bu nedenle, servikal lezyonlar ve hastalıklardan korunduklarını göstermektedir (WHO, 2017). Aşının etkinliğine yönelik bir sistemik derlemede, 15-26 yaş kadınlarda HPV'ye bağlı lezyonların on binde 341'den 157'ye indiği ve HPV'ye bağlı yükün %50 azaldığı ifade edilmektedir (Arbyn ve ark., 2018). ABD'de Gardasil® aşısıyla 10 yılda HPV enfeksiyonu 14-19 yaş kadınlarda %86, 20'li yaşların başında olanlarda ise %71 düşmüştür. Aşıyla prekanseröz lezyonların ve genital siğillerin ciddi şekilde azaldığı görülmüştür (CDC, 2020). İsveç, 4 valanlı Gardasil® aşısını 2009 yılında tanıtmış ve 2020'de kullanım sonrası serviks kanseri sonuçlarını bildiren ilk ülkelerden olmuştur. Ulusal veriler, 17 yaşından önce aşılanmış kadınlarda servikal kanser insidansında %88 ve 17-30 yaş aşılanmış kadınlarda ise %53'lük bir azalma göstermiştir. İki valanlı aşı 2008'de İngiltere'de tanıtılmış ve aşının serviks kanserine karşı etkililiğine

ilişkin veriler 2021'de yayınlanmıştır. İngiltere'den alınan nüfus verileri, 12-13 yaşlarında aşılanan kadınlarda serviks kanseri insidansında %87 azalma göstermiştir. 14-16 yaşlarında aşılanan kadınlarda %62 ve 16-18 yaşlarında aşılanan kadınlarda %34 azalma tespit edilmiştir. İngiltere'de, aşılanmış kohort arasında, beklenenden 448 daha az serviks kanseri ve beklenenden 17.000'den daha az CIN3 olduğu gösterilmiştir (Illah ve ark., 2023).

Avustralya'da, 21 yaşından küçük kadınlarda genital siğil sıklığı aşı uygulanmaya başlanan 2007'de %14'lerdeyken 2011'de sifıra yaklaşmıştır. Bu başarı Avustralya hükümetinin hem kız hem erkekler için aşıyı programa koymasıyla ilişkilidir. Erkeklerde siğil %35 azalmıştır. On sekiz yaş altındaki kızlarda servikal prekanseröz lezyonlarda bariz düşüş olmuş ve sifıra ulaşmıştır. Kaliforniya'da 21 yaş altındaki kadınlarda siğil sıklığı %0,94'ten %0,61'e inmiştir. Belçika'da genç kadınlarda HPV-16 ve 18 enfeksiyonları çok azalmıştır. Dünyada iki valanlı aşı yapılmış 18644 kadının takibi yapılan PATRICIA projesinde 35 ay sonunda HPV-16 ve 18 ilişkili serviks lezyonlarında %92,9 düşüş olmuştur. Tüm Avrupa ülkelerinden benzer sonuçlar açıklanmaktadır. Serviks kanserlerinin %75'inde bulunan HPV-16 ve 18'i engellemek, serviks kanserini ciddi oranda azaltacaktır (TJOD, 2023). Yaşı 9-13 olan kızlara yapılan HPV aşısı kanserin önlenmesinde en maliyet-etkin halk sağlığı yaklaşımıdır (EKMUD, 2019).

HPV aşısının, HPV'ye bağlı hastalıkları önlemekle birlikte, tedavi amacıyla kullanılabileceğine dair kanıt yoktur (Özler ve ark., 2021). Bu yüzden aşı takvimini tamamlamış kadınların servikal kanser taramalarını sürdürmesi önemlidir. Çünkü aşı, serviks kanserinin %71-90'ına neden olan HPV tiplerine karşı koruma sağlar fakat vakaların tümünü önleyemez (WHO, 2017).

12. Özel Popülasyonlar İçin Dikkat Edilmesi Gerekenler ve Kontraendikasyonlar

Çalışmalar, gebelik sırasında HPV aşısı yaptırmının bebekte yan etkiye neden olmadığını göstermektedir ve HPV aşısı yaptırmak gebeliği sonlandırmak için bir sebep değildir. Yeteri kadar kanıt olmadığından gebelik sırasında HPV aşısı uygulanmaması tercih edilmektedir. Gebelikte aşı yapıldığı fark edilirse kalan dozların gebelik sonrasına ertelenmesi tavsiye edilir (Akalın, 2022). Emziren veya laktasyon süreci devam eden kadınlarda ise aşı uygulanabilir.

Aktif HPV enfeksiyonu veya organ nakli yapılan kişilerde bu immün baskılanma durumları, aşılama

için kontrendikasyon oluşturmaz. Fakat bağışıklığı zayıflamış kişide bağışıklık yanıtı daha az olabileceğinden bu durumdaki kişilerde, 15 yaşından küçük olsalar bile 3 doz aşı önerilir. Cinsel istismar veya saldırıya uğrayan çocuklarda aşı mümkün olduğunca erken yapılmalıdır (**Özler ve ark., 2021**).

Bir aşı bileşenine karşı veya önceki bir dozu takiben şiddetli alerjik reaksiyon (anafilaksi) öyküsü, diğer dozlar için kontrendikasyondur. Orta ve şiddetli akut hastalık aşılama açısından kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte önlem olarak aşılama ertelenebilir. Hem 4 hem 9 valanlı aşı, *Saccharomyces cerevisiae* mayası aracılığıyla üretildiğinden, mayaya karşı aşırı duyarlılık geçmişi olanlara aşı kontrendikedir. Ayrıca şırınga kapağında lateks olabileceğinden, latekse anafilaktik alerjisi olanlarda 2 valanlı aşı kullanılmamalıdır (**ACOG, 2020**).

13. HPV Aşı Güvenliği ve Yan Etkileri

DSÖ, FDA, Avrupa İlaç Ajansı EMA, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği ACOG gibi birçok uluslararası kuruluş HPV aşı türlerine ruhsat vermiş ve güvenilirlik ve etkililiğini onaylamıştır (**Skoulakis ve ark., 2019**). HPV aşılması sonrası istenmeyen etkiler olarak kızarıklık, benign ateş gibi hafif bulguların yanında nöropatik ağrı, halsizlik ve otonomik disfonksiyonla karakterize bir semptom da bildirilmiştir. On üç ülkeden 45 vakanın bildirilmesiyle ortaya çıkan bu sendrom için sonraları Danimarka'da 53, Japonya'da 40, ABD'de 6 vaka daha rapor edilmiştir. CDC ve FDA, faz 4 klinik çalışmalarında bu sendrom ile aşı arasında ilişki kurulamadığını belirtmiştir (**Blitshteyn, 2014**). Aşı Sonrası İstenmeyen Etkilerin Raporlanması Sistemi VAERS (Vaccine Advers Event Reporting System) de elindeki verilere göre böyle bir ilişkinin kurulamayacağını desteklemiştir. Japonya Sağlık Bakanlığı, benzer kümelenmeleri tespitinin ardından HPV aşı tavsiyesini 2013'te geri çekmiş; sonrasında oluşturduğu kurul ile olayları araştırmış, aralarında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadığından 2017'de DSÖ önerileri çerçevesinde HPV önerisini yenilemiştir (**Larson, 2020**). HPV aşılması sonrası VAERS'e 117 ölüm raporlanmıştır. Ölümün aşılarla doğrudan bağlantısı kanıtlanamamıştır. Ayrıca Gardasil-9 için 2018'e kadar 7244 yan etki bildirilmiş olup, yalnızca %3'ü ciddi yan etkiler olarak tespit edilmiştir (**VAERS, 2020**).

14. Dünyada HPV Aşı Uygulamaları

DSÖ 2009'dan beri, servikal kanseri bir halk sağlığı önceliği ilan etmekte ve HPV aşılarını maliyet-etkin bulmakta ve ulusal programlara dâhil edilmesini önermektedir (**WHO, 2016**). HPV aşıları 2006'da kullanıma sunulduğundan beri, ülkeler aşığı kademeli olarak ulusal programlarına dahil ettiler. DSÖ ilk olarak 2009'da 9-14 yaş arası kızlara üç dozluk bir program önerdi. 2014'te bu öneri iki dozlu bir programa dönüştü ve 2017'de çok yaşlı kohortların aşılmasını önermek için daha da gelişti, ancak tedarik sorunlarının ardından bu öneri 2019'da geçici olarak duraklatıldı. HPV aşısı açısından 31 Mart 2017 itibarıyla, 71 ülke (%37) kızlara, 11 ülke (%6) ise erkeklere yönelik ulusal aşılama programına sahipti. DSÖ'ye göre 2019'da ABD, Birleşik Krallık, Almanya, Avustralya, Belçika, İsveç ve Yeni Zelanda dâhil 100 kadar ülkede HPV aşısı ulusal programda yer alıyordu (**WHO, 2019; WHO, 2020**). Mart 2022 itibarıyla, DSÖ üye devletlerinin %60'ı HPV aşısını ulusal aşılama programlarına dahil etmiştir. Bunların çoğu yüksek ve üst-orta gelirli ülkelerdir ve en kalabalık ülkelere bazılarını henüz aşılama programlarına HPV aşısını sokmamıştır. Bunun sonucu olarak, HPV aşısının küresel kapsamı, 2020 itibarıyla kadınlarda iki doz için %12'yle düşük kalmıştır (**Illah ve ark., 2023**). Ülkemizde 2007'de Gardasil® ve 2008'de ise Cervarix® için ruhsat verilmiş ve aşılar satışa çıkmıştır. Ayrıca, Gardasil-9® için 2019'da ruhsat alınmış Ocak 2023'de satışa sunulmuştur (**TİTCK, 2022**). Üreticilerin piyasadan çekilmesiyle yalnızca Gardasil® eczanelerde bulunabilmektedir. Ağustos 2024 itibarı ile tek doz kuadrivalan Gardasil® aşısı satış fiyatı 2325,65 TL, Gardasil-9® aşısının fiyatı 3229,85 TL'dir. Ülkemizde HPV aşıları ulusal aşı programı kapsamına alınmamış ve SGK tarafından karşılanmamaktadır (**Türk İlaç Rehberi, 2024**). HPV aşılama oranları %0,9-3,9 arasında değişmektedir. Bu oranlar uluslararası oranlarla (%40,5-92,4) karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Aşının SGK ödeme listesinde olmaması, maliyetli olması, 3 doz uygulanması, hedef kitlenin çocuk ve ergen grubu olması ve anne-babaların aşığı benimseyememesi sebepleriyle HPV aşı uygulaması ülkemizde yaygınlaşmamaktadır (**Akalın, 2022**).

İngiltere, ABD ve Kanada'da 11-12 yaş kız çocuklara primer aşı önerisinin yanında; 18-26 yaş kadınlara catch-up aşılması uygulanmaktadır. Ayrıca ABD'de 9-12 yaş, İngiltere'de 9-15 yaş ve Kanada'da 9-26 yaş erkek çocuklara HPV aşısı önerilmektedir.

Bu aşilar, ülkelerin sigorta sistemleri tarafından farklı şekillerde karşılanmaktadır. DSÖ'ye göre aşılana nüfus, dünyada servikal kanser riski altındaki nüfusun %30'unu ancak karşılamaktadır. Bunun yanında HPV aşısının uygulamaya konulması, serviks kanseri için etkili tarama programları geliştirmeye zarar vermemelidir. HPV aşısı birincil önleme aracıdır ve aşilar tüm yüksek riskli 12 HPV türüne karşı koruma sağlamadığından, yaşamın ilerleyen dönemlerinde tarama ihtiyacını ortadan kaldırmamaktadır (WHO, 2013).

14.1. Birleşik Krallık'ta HPV Aşısı

Birleşik Krallık'ta 2020'de servikal kanser yaşa standardize insidans hızı 100.000 kadında 9,9, yaşa standardize edilmiş mortalite hızı ise 100.000 kadında 1,9'dur. İngiltere'de HPV aşısı programı 2008'de başlamış olup 2 ayrı aşısı programı vardır. Birisi, eşcinsel erkekler için, 45 yaşına kadar olan program, diğeri ise kız ve erkek çocuklarına okulda uygulanan programdır. Programda 4 valanlı HPV aşısı (Gardasil™) yer almaktadır. Okullarda 12-13 yaş her iki cins 2 doz olarak uygulanmakta olup aşısı kaçırılanlar, 25 yaşa kadar aşısı yaptırmaktadır. 2018'de Birleşik Krallık'ta, kız çocuklarında 15 yaşa kadar tüm dozların tamamlanması bakımından, aşılama kapsayıcılığı %83,1'dir (Akin ve ark., 2021). HPV aşısını sağlama stratejileri arasında okul tabanlı ve sağlık tesisi tabanlı programlar ve sosyal yardım/kampanya programları yer alır. Okul tabanlı programlar, birçok ülkede olduğu gibi yüksek bir aşısı kapsamı elde etmede başarılı olmuştur. COVID-19 salgını, okula devamın düşmesi nedeniyle okul temelli aşıları ke-sintiye uğrattı ve iyileşme sağlasa da aşısı kapsamı henüz pandemi öncesi seviyelere geri dönmemiştir (Illah ve ark., 2023).

14.2. Avustalya'da HPV Aşısı

Avustralya'da 2020'de serviks kanserleri yaşa standardize edilmiş insidans hızı 100.000 kadında 5,6 iken yaşa standardize edilmiş mortalite hızı 100.000 kadında 1,5'ti. Avustralya ulusal HPV aşılama programını uygulayan ilk ülkelerdendir. Bu program, kız çocukları için 2007, erkek çocukları için 2013'ten beri uygulanmaktadır. Okul temelli programda 12-13 yaşındaki kız ve erkek çocukları aşılansaktadır. 2009'a kadar, 26 yaşa kadar kadınların aşılansması programı yürütülmüş, 2009'da sonlandırılmıştır. 2018'e kadar 4 valanlı HPV aşısı (Gardasil™) uygulanmakta iken, 2018'den sonra 9 valanlı aşısı (Gardasil-9™) geçilmiştir. 2018'de Avustralya'da, kızlarda 15 yaşa kadar tüm dozların tamamlanması açısından,

aşısı kapsayıcılığı %80,2'dir (Akin ve ark., 2021). Aşının kullanıma sunulmasından bu yana, Avustralya yüksek aşılama kapsamını korumuştur ve bu sürdürülürse, 2028'e kadar serviks kanserini ortadan kaldıracığı tahmin edilmektedir (Illah ve ark., 2023).

14.3. Çin'de HPV Aşısı

Servikal kanser, Çin'de kadınlarda en sık 6. kanser ve 15-44 yaş kadınlarda 3. en sık kanserdir. Çin'de 2020'de yaşa standardize edilmiş insidans hızı 100.000 kadında 10,7 iken yaşa standardize edilmiş mortalite hızı 100.000 kadında 5,3'tür. Rutinde ulusal HPV aşısı programı bulunmamaktadır. Çin'e 2016'da getirilen HPV aşısı pahalı olması nedeniyle tercih görmemiştir. 2019'da ilk yerli aşısı Çin devleti tarafından onay almış olup bu aşının HPV aşılama oranlarını yükselteceği tahmin edilmektedir (Akin ve ark., 2021).

14.4. ABD'de HPV Aşısı

ABD'de, 11-12 yaş kızlar için rutin HPV aşılması, 2006'da üç dozluk bir program olarak önerildi. Buna 26 yaşına kadar olan kadınlar için telafi aşılması da dahildi. 2011'de, erkekler için rutin aşılması önerildi. 2016'da standart doz programı iki doza indirildi. ABD'de HPV aşısı, esas olarak birinci basamak sağlık kuruluşlarında yapılmaktadır ve %75'lik bir kapsama ulaşmasına rağmen, ABD'de ırk, etnik köken ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak aşısı kapsamında önemli farklılıklar vardır (Illah ve ark., 2023).

14.5. Küba'da HPV Aşısı

Servikal kanser, Küba'da kadınlarda en yaygın 4. kanser ve 15-44 yaş kadınlarda 2. en yaygın kanserdir. Küba'da 2020'de yaşa standardize edilmiş insidans hızı 100.000 kadında 13,9 iken yaşa standardize edilmiş mortalite hızı 100.000 kadında 6,9'dur. HPV aşılama programı mevcut değildir (Akin ve ark., 2021).

14.6. Uganda ve Diğer Ülkelerde HPV Aşısı

Uganda'da tüm kanserlerin %20'si serviks kanseridir. Serviks kanserinin yaşa standardize edilmiş insidansı 100.000 kadın başına 56,2 iken yaşa standardize edilmiş mortalite hızı 100.000 kadın başına 41,4'tür. Uganda, 2015'te aralarında DSÖ ve UNICEF'in de olduğu bazı uluslararası kuruluşların iş birliği ile okullardaki kızlara ilköğretim 4. sınıfta (10-14 yaş) aşısı programı başlatmıştır. 2015-2017 arasında, Uganda'da kızlarda 15 yaşına kadar tüm dozların tamamlanması açısından, HPV aşısı kapsayıcılığı %41'dir (Akin ve ark., 2021).

Asya'da, Tayland, Sri Lanka, Bhutan ve Maldivler gibi birkaç ülke ulusal programlarına HPV aşısını ekleyebildi. Çin ve Hindistan'da, HPV aşısı lisanslıdır ve 2024'ten itibaren rutin ulusal bağışıklama programlarına dahil edilmesi planlanmaktadır (**Illah ve ark., 2023**).

14.7. Türkiye'de HPV Aşısı

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı tarafından sürdürülen servikal kanser tarama programıyla 3 milyon kadın taranmıştır. Buna göre; HPV pozitifliği %3,5 olup en sık HPV tipleri 16, 51, 31, 52, 56, 39, 58 45, 33 ve 18'dir. HPV-16 ve 18 servikal kanser gelişiminde en önemli pay sahipleri olsalar da diğer tipler de servikal kanserden sorumlu olabilir. Bu sonuçları değerlendirdiğimizde Ocak 2023'de ülkemizde kullanımına başlanan 9 valanlı aşının, servikal kansere neden olabilecek HPV-16 ve 18 dışındaki yüksek riskli tiplere karşı da koruyuculuğu olacaktır. Türkiye'de ulusal aşılama programında olmayan HPV aşısını bireyler ceplerinden ödeyerek temin edip sağlık kuruluşlarında yaptırmaktadır (**T.C. Sağlık Bakanlığı, 2018**).

Ankara'da üniversite öğrencilerinde yapılan bir çalışmada, kadınların %51'i HPV'yi, %32,8'i HPV aşısını; erkeklerin ise %33,5'i HPV'yi, %18'i HPV aşısını duymuştur. Kadınların yalnızca %1,5'i ve erkeklerin %0,4'ü HPV aşısı ile aşılanmıştır. Sigara, alkol kullanımı, cinsel deneyim, cinsel davranış, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü ile HPV ve HPV aşısı bilgi puanları aşılanmada etkili olan faktörler olmuştur (**Özdemir ve ark., 2020**).

15.HPV Aşısı Alınmasının Önündeki Engeller

HPV aşısının serviks kanseri insidansı üzerindeki etkisi ancak yüksek aşı kapsamı ile gerçekleştirilebilir ve bunu engelleyen çeşitli engeller vardır. Ne yazık ki, serviks kanseri yükünün en yüksek olduğu ve dolayısıyla HPV aşısına en çok ihtiyaç duyan ülkeler en büyük engellerle karşı karşıyadır (**Illah ve ark., 2023**).

a. Küresel Market ve Maliyet: Avrupa, ABD, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda, Meksika, Birleşik Arap Emirlikleri'nde aşı ödeme kapsamındadır ve rutin aşılama programları mevcuttur (**Köse, 2021**). Tüm dünyada kullanılan HPV aşılarının %60'ı dört valanlı, %30'u dokuz valanlı ve %10'u iki valanlıdır. HPV aşıları, global aşı piyasasının doz olarak yaklaşık %2'sini oluşturmasına karşılık; market değerinin %15'ini oluşturmaktadır. Düşük-orta gelirli ülkelerde hastalık yükü azımsanmayacak miktarlarda

olmasına karşılık, aşı kullanımının yayılımı daha yavaştır. DSÖ 2018'de servikal kanser eliminasyonu için aksiyon çağrısında bulunmuştur. Bu çağrıyla birlikte 2025'ten itibaren yıllık HPV aşısı talebinin 120 milyon doz olacağı öngörülmektedir. Aşı Stratejik Uzmanlar Grubu SAGE (Strategic Advisory Group of Experts), arz sıkıntısı yaşanabileceği hususunda uyarılarda bulunarak; cinsiyetten bağımsız, 15 yaş üstü aşılama veya birden fazla yaşta aşılama stratejilerinin aşının tüm ülkeler tarafından ulaşılabilir olacağı zamana kadar ertelenmesi veya duraklatılmasını önermiştir (**WHO, 2019**).

Avrupa Birliği ülkelerinde HPV aşılarının ortalama fiyatı 2007'de 101,8 Euro (91,3-114,0) iken 2017'de 28,4 Euro (22,6-33,5) olmuştur. İki valanlı aşıya göre, 4 valanlı aşı 7,5 Euro (4,4-10,6), 9 valanlı aşı 34,4 Euro (27,4-41,4) daha pahalıdır. Sözleşme hacmi ve süresi, tedarik seviyesi (bölge veya ülke), kişi başına düşen GSYİH ve alınan teklif sayısı aşı fiyatı üzerinde önemli etkenlerdir. Aşı fiyatları düşüş eğilimindedir. 2018 itibariyle aşılarda pazardaki fiyatları en düşük 4,50\$, en yüksek 168\$ olarak tespit edilmiştir. UNICEF ve GAVI 4,55\$ ile en düşük fiyata aşı tedarik eden kuruluşlardır. Onları 9,58\$ ile PAHO izlemektedir. Orta gelirli ülkelerde ise ikili veya dörtlü aşılarda GAVI fiyatının yaklaşık 3 katı, PAHO fiyatının ise yaklaşık 1,5 katı yani 13\$ civarındadır. Türkiye'de HPV aşılarının maliyet-etkililiğini araştıran bir çalışmada tüm aşılanmanın 54-78\$ arasında maliyetinin olduğu bulunmuştur (**Qendri ve ark., 2019**).

Aşı maliyeti, özellikle dış destek olmadan ulusal programın mali açıdan mümkün olmadığı düşük-orta gelirli ülkelerde önemli bir engeldir. Aşı ittifakı GAVI, özellikle düşük-orta gelirli ülkelerde maliyeti azaltmak için üreticilerle çalışan küresel bir sektör ortaklığıdır. 2012'de, GAVI'ye uygun ülkelerde bir program başlatıldı. GAVI'nin desteğinden yararlanmanın iki yolu vardı: Ya ülkeler çok dozlu bir ergen aşılama programı sunma konusunda deneyimli olmalıydı ya da iki yıllık bir proje aracılığıyla ulusal HPV aşısı sağlamaya hazır olduklarını göstermeleri gerekiyordu. Ne yazık ki, iki yıllık projenin tamamlanacağı 2015'e kadar ulusal HPV aşılama programı başlatmaya uygun çok az ülke oldu. Bu dönemde, düşük-orta gelirli ülkelerde yapılan ulusal aşılama tanıtımları, ilaç şirketlerinin bağışları ve sivil toplum kuruluşlarının destekleriyle finanse edildi. GAVI, 2016'da politikasını değiştirerek, uygun ülkelerin ulusal bir HPV aşısı tanıtımı için doğrudan başvurmasına izin verdi, ancak bundan kısa bir süre sonra, dünya çapında bir aşı tedarik sorunu ortaya çıktı (**Illah ve ark., 2023**).

b. HPV Aşısı Eksikliği: Dünya çapında, 2018'den bu yana HPV aşısı kısıtlılığı yaşanıyor. Bu, özellikle düşük-orta gelirli ülkelerde planlanan aşı tanıtım programlarını sekteye uğrattı. Kısıtlılıklar SAGE'nin, erkekleri ve çoklu yaş gruplarını aşılama tavsiyelerini askıya almasına neden oldu (**İllah ve ark., 2023**).

c. Soğuk Zincir Gereksinimi: HPV aşılama sürecindeki bir diğer engel, halihazırda yüksek olan maliyetleri artıran HPV aşısı için soğuk zincir gerekliliğidir. Bunu ele almanın bir yolu, aşı bileşenlerini kurutan ve donmuş bir toz formunun daha yüksek sıcaklıklarda transferine izin veren liyofilizasyondur. Alternatif olarak, ısıya dayanıklı kapsomer preparatları, sıcaklıkta daha fazla dalgalanmaya izin verir ve bu nedenle maliyetleri büyük ölçüde azaltır. Ne yazık ki, bunların hiçbiri şu anda mevcut değildir (**İllah ve ark., 2023**).

d. Ergen Yaş Grubu: HPV aşısı, çocukluk aşılama programlarının hedeflediği yaş grubuna kıyasla ulaşılması daha zor olan ergen/okul çağındaki çocukları hedeflemektedir. Okul temelli aşılama programlarının kullanılması, bunun üstesinden gelmeye yardımcıdır; ancak, birçok ek maliyet ve insan gücü gerektiren okul sağlık programları yetersizdir. Ayrıca, düşük-orta gelirli ülkelerde okulu bırakma oranlarının yüksek olması, birçok ergeni bu programlardan kaçırabilir. Çocukluk aşılama programlarına HPV aşısının eklenmesi ve/veya diğer aşılarla birlikte uygulanması, önerilen çözümlerdendir. Birkaç çalışma, HPV aşısının diğer aşılarla birlikte uygulanmasının güvenli ve immünojenik olduğunu göstermiştir (**İllah ve ark., 2023**).

e. COVID-19 Pandemisi: Küresel olarak, COVID-19 salgını mevcut HPV aşılama programlarını etkiledi ve okulların kapatılması ve rutin aşılama programlarının askıya alınması yoluyla yeni programların uygulanmasını durdurdu (**İllah ve ark., 2023**).

f. Aşı Reddi: Aşı tereddütünün, küresel olarak HPV aşısı alımı üzerinde büyük bir etkisi vardır. Aşıyla ilgili güvenlik endişeleri hakkında yanlış bilgilendirme ve aşı ile cinsel ilişki arasında temelsiz bir ilişki, aşı tereddütünün arkasındaki yaygın nedenlerdir. Kültürel açıdan hassas eğitim ve hükümet odaklı sağlık politikalarının bir kombinasyonu, halkın güvenini ve aşı kabulünü geliştirmeye yardımcı olabilir (**İllah ve ark., 2023**).

16. Sonuç ve Öneriler

HPV, önlenmesi ve tedavisi mümkün olan serviks kanseri başta olmak üzere birtakım anogenital ve orofarenks kanserleri de dâhil pek çok hastalığın sebebidir. Bu nedenle HPV enfeksiyonları öncelikle gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyayı ilgilendiren hayati halk sağlığı konularındandır. Serviks kanseri kontrolüne yönelik kapsamlı yaklaşım, birincil, ikincil ve üçüncül koruyucu önlemlerden oluşur. Oldukça etkili profilaktik aşı, servikal tarama programları ve etkili tedavi yöntemleriyle serviks kanserinin ortadan kaldırılmasına ulaşmak çok yakındır. Küresel olarak HPV aşısının kapsamını ve teminini artırmaya odaklanmak, bu hedefe ulaşılmasını kesinlikle hızlandıracaktır. Son yıllarda HPV'ye ve HPV aşılama sürecine yönelik araştırmalar, serviks kanserinin yok edilmesi için DSÖ'nün global stratejisine de uygun olarak HPV aşılama oranlarının yükseltilmesi hedefinin önemini ortaya koymaktadır.

Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde HPV aşısına erişim eşitliği, küresel olarak sürdürülebilir HPV aşılama sürecini ilerletmek için bir ön koşuldur. Satın alınabilirlik, siyasi katılım ve soğuk zincir zorluklarının ele alınması, bunu başarmanın tüm yollarıdır. Cecolin® gibi biyobenzer aşıların yerel olarak geliştirilmesi şimdiden aşı maliyetlerini düşürmeye ve bulunabilirliği artırmaya katkı sağlamaktadır. Süreç içinde, soğuk zincire daha az bağımlılığı olan daha maliyeti az aşıların kullanıma girmesiyle, aşı kapsamı ve başarısı artıracaktır. Ayrıca, tek dozluk programların kademeli olarak onaylanması, maliyetleri daha da azaltacak ve küresel olarak tam doz kapsamını iyileştirecektir.

DSÖ'ye göre 2019 yılı itibarıyla dünyada 100 ülkede HPV aşılama ulusal programlara eklenmiştir. Türkiye'de ise HPV aşılama sürecinin rutin programa dahil edilmesi konusunda tartışmalar vardır. HPV ile ilgili kanser ve hastalıklardan korunmak için aşılar dışında tarama programları da önemlidir. HPV ilişkili hastalıklar ve serviks kanserinin yok edilmesi için toplum taramalarının genişletilmesi ve vatandaşların sağlık personelleri tarafından yeterince bilgilendirilmesi ve danışmanlık hizmetlerinin sürdürülmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- ACOG. (2020) *Human Papillomavirus Vaccination*. Erişim tarihi 8 Mayıs 2023, <https://www.acog.org/en/Clinical/Clinical%20Guidance/Committee%20Opinion/Articles/2020/08/Human%20Papillomavirus%20Vaccination>
- Agabekova, B. (2021) *HPV-İlişkili Kanserlerle Mücadelede HPV Aşılarına İlişkin İncelemenin Görünümü*. Sağlık Okurya-

- zarlığı Dergisi, Erişim tarihi 08 Mayıs 2023, <http://saglikokur-yazarligidergisi.com/index.php/soyd/article/view/42/40>
- Akalın, A.** (2022) Human Papillomavirus (HPV) Enfeksiyonu ve HPV aşısında güncel yaklaşımlar, *Androloji Bülteni*, 24(2):133-139.
- Akın, A., Topal, E.** (2021) Dünyada ve Türkiye'de Servikal Kanserin Eliminasyonu Hayal mi, Gerçekleşebilir mi? BÜKÇAM, Başkent Üniversitesi, Ankara, Erişim tarihi 22 Nisan 2024, <https://www.halksagligiokulu.org/Kitap/DownloadEBook/31e-5011b-7a12-5c73-5986-3a02f233ac16>
- Arbyn, M., Xu, L., Simoens, C., Martin-Hirsch, P.P.** (2018) Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors, *Cochrane Database Syst Rev*, 5(5):CD009069.
- Bhatia N, Lynde C, Vender R, Bourcier M.** (2013) Understanding genital warts: Epidemiology, pathogenesis, and burden of disease of human papillomavirus, *J Cutan Med Surg*, 17(suppl 2).
- Blitshteyn, S.** (2014) Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination, *Eur J Neurol*, 21(1):135-139.
- Bora Başara, B., Aygün, A., Soyutun Çağlar, İ., Kulali, B.** (2021) Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020 Haber Bülteni, Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Ankara. Erişim tarihi 08 Mayıs 2023, <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklen-ti/41611/0/haber-bulteni-2020pdf.pdf>.
- Böyük, M., Bilgin, N.Ç.** (2023) HPV Enfeksiyonuna Güncel Bir Bakış: Nedenleri, Etkileri ve Korunma A Current Overview of HPV Infection: Causes, Effects and Prevention, *Abant Journal of Health Sciences and Technologies*, 3(1):40-7.
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Collado, J., Gomez, D., et al.** (2021) Human Papillomavirus and Related Diseases Report, *ICO/IARC Inf Cent HPV Cancer (HPV Inf Centre)*, Erişim tarihi 08 Mayıs 2023, www.hpvcentre.com.
- Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., Mena, M., Gómez, D., et al.** (2021) ICO/ IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in Turkey. Summary report. Erişim tarihi 08 Mayıs 2023, <https://hpvcentre.net/statistics/reports/TUR.pdf?t=1566212891661>.
- Campbell, C.M.P., Lin, H.Y., Fulp, W., Papenfuss, M.R., Salmeron, J.J., Quiterio, M.M., et al.** (2013) Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: The HPV infection in men study, *J Infect Dis*, 208(3):373-84.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention).** (2020) Charter of the Advisory Committee on Immunization Practices. Erişim tarihi 22 Nisan 2024, <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/committee/acip-charter.pdf>.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention).** (2020) HPV Vaccine Safety and Effectiveness Erişim tarihi 10.05.2023, <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv-vaccine.html#:~:text=HPV%20vaccine%20is%20safe%20and,sore%20arm%20from%20the%20shot>.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention).** (2024) HPV Vaccination Erişim tarihi: 15.08.2024, <https://www.cdc.gov/hpv/vaccines/>
- Çevik, E., Coşkun, A.** (2021) HPV Enfeksiyonuna Güncel Yaklaşım ve Ebenin Rolü, *Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 7(3):215-229.
- de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., Plummer, M.** (2012) Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis, *Lancet Oncol*, 13(6):607-15.
- de Sanjose, S., Quint, W.G., Alemany, L., Geraets, D.T., Klaustermeier, J.E., Lloveras, B., et al.** (2010) Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide stud, *Lancet Oncol*, 11(11):1048-56.
- EKMUD (Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği).** (2019) Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu, Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019. Erişim tarihi 22 Nisan 2024, <https://www.ekmud.org.tr/rehberler/1-ekmud-rehberleri>
- Food and Drug Administration.** (2018) Prescribing information [package insert]. Gardasil 9 (human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services. Erişim tarihi 22 Nisan 2024, <https://www.fda.gov/media/90064/download>
- Gültekin, M., Zayıfoğlu Karaca, M., Küçükyıldız, I., Dundar, S., Keskinkılıç, B., Türkyılmaz, M.** (2019) Mega HPV laboratories for cervical cancer control: Challenges and recommendations from a case study of Turkey, *Papillomavirus Res*, 7:118-22.
- İllah, O., Olaitan, A.** (2023) Updates on HPV Vaccination, *Diagnostics (Basel)*. 9;13(2):243. doi: 10.3390/diagnostics13020243.
- Immunization Expert Work Group.** (2017) Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No.704: Human papillomavirus vaccination, *Obstet Gynecol*, 129(6):e173-8.
- International HPV Reference Center.** (2023) Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire Sommaire, Erişim tarihi 22 Nisan 2024, https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/
- Kartal Demir, M.** (2019) Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Kadınlarda Human Papilloma Virüs (HPV) Sıklığının ve Etkileyen Faktörlerin Araştırılması, T.C. Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Karabük.
- Köse F.** (2021) Dünyada HPV Aşı Politikaları, Erişim tarihi 22 Nisan 2024, https://www.kanser.org/saglik/upload/Kanser_Haftasi/Dunyada_HPV_Asi_Politikalari%23Faruk_Kose.pdf
- Larson, H.J.** (2020) Japan's HPV vaccine crisis: act now to avert cervical cancer cases and deaths, *Comment. The Lancet Public Health*, Volume 5, Issue 4, p.184-185. Erişim tarihi 22 Nisan 2024, [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30047-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30047-5)
- Markowitz, L.E., Dunne, E.F., Saraiya, M., Lawson, H.W., Chesson, H., Unger, E.R.** (2007) Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccin, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep*, 56:1-24.
- Mcquillan, G., Kruszon-Moran, D., Markowitz, L.E., Unger, E.R., Paulose-Ram, R.** (2017) Prevalence of HPV in Adults Aged 18-69: United States, 2011-2014 Key findings Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *NCHS Data Brief 280(april):8*. Erişim tarihi 22 Nisan 2024, <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db280.pdf>.
- Meites, E., Gee, J., Unger, E., Markowitz, L.** (2021) Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. *Centers for Disease Control and Prevention*. Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, Morelli V, Schillie S. (eds.), *Human Papillomavirus*. 14th ed. Washington DC: Public Health Foundation; p. 165-178. Erişim tarihi 22 Nisan 2024, <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pink-book/downloads/hpv.pdf>.
- Ockenfels, H.M.** (2016). Therapeutic management of cutaneous and genital warts, *Journal of the German Society of Dermatology*, 14(9):892-899.
- Qendri, V., Bogaards, J.A., Berkhof, J.** (2019) Pricing of HPV vaccines in European tender-based settings, *Eur J Health Econ*, 20;271-280. <https://doi.org/10.1007/s10198-018-0996-9>.
- Özdemir, S., Akkaya, R., Karaşahin, K.E.** (2020) Analysis of community-based studies related with knowledge, awareness, attitude, and behaviors towards HPV and HPV vaccine published in Turkey: A systematic review, *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 21(2), 111-123. doi:10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0071
- Özler, N.B., Luboteni, R., Ağabegova, B.** (2021) HPV ilişkili Kansere Karşı Mücadelede HPV Aşılı Hakkında Derleme, *Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Dergisi*, Jul 1;2(2):89-98.
- Petca, A., Borislavski, A., Zvanca, M.E., Petca, R.C., Sandru, F., Dumitrascu, M.C.** (2020) Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future, *Experimental and therapeutic medicine*, 20(6):186.
- Pillai, S.S., Bhat, P., Kamath, V., Govindakarnavar, A.** (2017)

- Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus: Non-sexual modes of HPV transmission, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(3):429-435.
- Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., Franceschi, S.** (2016) Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis, *Lancet Glob Health*, 4(9):e609-16.
- Poumohsen, P., Nahidi, F., Simbar, M., & Majd, H.A.** (2018) HPV Risk Factors and Prevention Behaviours: A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 12(12): LE01- LE05.
- Rahangdale, L., Mungo, C., O'Connor, S., Chibwasha, C.J., Brewer, N.T.** (2022) Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk, *BMJ*, 15;379:e070115. doi: 10.1136/bmj 2022-070115.
- Rodríguez-álvarez, M.I., Gómez-Urquiza, J.L., Husein-El Ahmed, H., Albendín-García, L., Gómez-Salgado, J., Cañadas-De la Fuente, G.A.** (2018) Prevalence and risk factors of human papillomavirus in male patients: A systematic review and meta-analysis, *Int J Environ Res Public Health*, 15(10).
- Saslow, D., Solomon, H.W., Lawson, M., Killackey, S.L., Kulasingam, J., Cain, J., ve ark.** (2012) American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer, *Am J Clin Pathol*, 137(4):516-42.
- Schiffman, M., Castle, P.E., Jeronimo, J., Rodriguez, A.C., Wacholder, S.** (2007) Human papillomavirus and cervical cancer, *Lancet*, 8;370(9590):890-907.
- Selçuk, İ., Engin Üstün, Y.** (2019) Gelecekte Nonavalent (9-valent) HPV Aşısının Türkiye İçin Kullanılabilirliği, *Jinekoloji- Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, Volume: 16, Sayı: 1, Sayfa: 41-44.
- Skoulakis, A., Fountas, S., Mantzana-Peteinelli, M., Pantelidi, K., Petinaki, E.** (2019) Prevalence of human papillomavirus and subtype distribution in male partners of women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review, *BMC Infect Dis*, 19(1):2-11.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al.** (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*, 71:209-49.
- Şahin, S., Akalın, A.** (2021) Adölesanlarda Üreme Sağlığı ve Cinsel Sağlık. Çınar N, Cabar HD, editörler. Adölesan Sağlığını Koruma ve Geliştirme. Akademisyen Kitabevi; p. 181-94. Ankara.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kansere Daire Başkanlığı.** (2012) Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. Erişim tarihi 22 Nisan 2024, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Mevzuat/Genel_Nitelikli_Yazi_ve_Gorusler/Serviks_Kanseri_Tarama_Programi_Ulusal_Standartlari.pdf
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kansere Daire Başkanlığı.** (2016) Türkiye Kanseri Kontrol Programı. 1.baskı. 1-92. Ankara. Erişim tarihi 22 Nisan 2024, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/Kitaplar/TURKIYE_KANSER_KONTROL_PROGRAMI_2016.pdf.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.** (2018) Rahim ağzı (serviks) kanseri, Erişim tarihi 22 Nisan 2024, https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/?option=com_content&view=article&id=362&catid=648.
- TJOD.** (2023) HPV Hakkında Güncel Genel Bilgi, Erişim tarihi 16 Mayıs 2023, <https://www.tjod.org/hpv-hakkinda-guncel-genel-bilgi/>
- Trottier, H., Mayrand, M.H., Coutlée, F., Monnier, P., Laporte, L., Niyibizi, J., et al.** (2016) Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study, *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)*, 2:145-152. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2016.07.001>.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu.** (2022) Ruhsatlı ürünler listesi 2022, Erişim tarihi 22 Nisan 2024, <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85>.
- Türk İlaç Rehberi.** (2024) Gardasil Kuadivalan Human Papillomavirus (Tip 6. 11. 16. 18) Rekombinant aşısı, 2024 Fiyat Bilgisi, Erişim tarihi 16 Ağustos 2024, <https://www.ilacrehberi.com/v/gardasil-kuadivalan-human-papillomavirus-tip-6-11-b0f8/kt/kullanmadan-once-dikkat-edilmesi-ge-rekenler/>
- Türk İlaç Rehberi.** (2024) Gardasil 9 IM enjeksiyonluk süspansiyon (1 enjektör) aşısı, 2024 Fiyat Bilgisi, Erişim tarihi 16 Ağustos 2024, <https://www.ilacrehberi.com/v/gardasil-9-im-enjeksiyonluk-suspansiyon-1-enjekto-11439/>
- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).** (2020) Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler Raporlama Sistemi, Erişim tarihi 22 Nisan 2024, <https://vaers.hhs.gov/data.html>
- WHO (World Health Organisation).** (2013) Global Vaccine Action Plan 2011-2020, Geneva, Erişim tarihi 16 Ağustos 2024, <https://www.who.int/publications/i/item/global-vaccine-action-plan-2011-2020>
- WHO (World Health Organisation).** (2016) Guide to introducing HPV vaccine into national immunization programmes, Geneva, Switzerland, Erişim tarihi 16 Ağustos 2024, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253123/9789241549769-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- World Health Organization.** (2017) Meeting of the global advisory committee on vaccine safety, 7-8 June 2017, *Wkly Epidemiol Rec*, 92(28):393-404. Erişim tarihi 22 Nisan 2024, <https://www.who.int/publications/i/item/WER9228>.
- World Health Organisation.** (2019) HPV Global Market Study Report, 2019, Erişim tarihi 15 Mayıs 2023, https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/WHO_HP_V_market_study_public_summary_Dec2019.pdf?ua=1
- WHO (World Health Organisation).** (2019) Major milestone reached as 100 countries have introduced HPV vaccine into national Schedule, Erişim tarihi 16 Ağustos 2024, <https://www.who.int/news/item/31-10-2019-major-milestone-reached-as-100-countries-have-introduced-hpv-vaccine-into-national-schedule>.
- WHO (World Health Organisation).** (2020) Human papillomavirus vaccines (HPV), Erişim tarihi 16 Ağustos 2024, [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologics/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologics/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)).
- WHO (World Health Organisation).** (2021) Guideline for screening and treatment of cervical precancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. World Health Organization, Geneva. Erişim tarihi 16 Ağustos 2024, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- WHO (World Health Organisation).** (2023) Home/ Newsroom/ Fact sheets/ Detail/ Cervical cancer, Erişim tarihi 20 Mayıs 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
- WHO (World Health Organization).** (2024) International Agency for Research on Cancer, DATAVIZ, Erişim tarihi 21 Nisan 2024, https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-prevalence?mode=population&key=crude_rate&types=2&prev_time=5&cancers=23
- Woodman, C.B., Collins, S.I., Young, L.S.** (2007) The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues, *Nat Rev Cancer*, 7(1):11-22.
- Yöntem, M., Gümüş, A., Abalı, R., Öznur, M., Erci, F., Erdoğan, B.S.** (2019) Human Papilloma Virüs (HPV) Varlığının Cinsel Aktif Kadınlarda Moleküler Metodlarla Değerlendirilmesi, *Academic Platform Journal of Engineering and Science*, 7(2):217-221.